

의학강좌-개원의를 위한 모범 처방전

# 갑상선 기능항진증의 치료

인하의대병원 내분비-대사 내과

김 용 성

## 갑상선 기능항진증의 진단

임상적으로 갑상선 중독증 증세를 보이고 갑상선호르몬이 증가되어 있으면 쉽게 진단을 내릴 수 있다. T3, freeT4, TSH를 측정하면 갑상선 기능을 알 수 있다. 그러나 갑상선염에서 나타날 수 있는 일시적인 갑상선 중독증과의 구별은 방사성 요오드 섭취율을 측정하는 것이 가장 좋은 감별법이 된다. 그러나 이의 측정은 모든 병원에서 가능하지 않으므로 대개는 환자의 병력과 임상증세, TFT, 항갑상선 항체 검사를 통하여 구분하고 있다. 최근에 개발된 면역방사계수법에 의한 고감도의 TSH 측정법은 정상 이하로 억제되어 있는 미량의 농도도 측정할 수 있다.

## 갑상선 자극호르몬 수용체 항체 (TSH receptor antibody)

그레이브스의 원인 물질인 갑상선자극호르몬 수용체 항체의 측정은 국내에서도 널리 이용되고 있다. 이 항체의 측정은 두 가지 방법이 있다. 하나는 수용체 결합능을 측정하는 갑상선 자극호르몬 결합억제 면역글로불린 (thyrotropin binding inhibitory immunoglobulin, TBII)의 활성도를 측정하는 것인데 국내에서는 주로 이 방법을 사용하고 있다. 다른 하나는 생물학적 활성을 재는 갑상선 자극항체(thyroid stimulating antibody, TSAb)가 있다. 실제로는 생물학적 활성을 재는 방법만이 TSHR Ab가 갑상선을 자극하는 TSAb 인지 반대로 작용을 억제하는 TSH stimulation blocking antibody (TSB Ab) 인지 알 수 있다. 그러나 TSBAb는 일부 환자에서만 높게 측정되므로 대개의 경우에는 TBII가 TSAb와 같은 비율로 측정되므로 마찬가지로 생각된다. TSAb는 대개 20% 미만이 정상수준이다. 그러나 측정비용이 높은 편이다.

## 갑상선 기능항진증의 치료

갑상선 기능항진증은 TSH 수용체 항체에 의한 자가면역질환이므로 근본적으로는 자가항체의 생성을 억제하는 치료가 있어야만 완치가 되겠지만 현재로서는 방법이 없다. 따라서 갑상선 호르몬의 생산을 억제하여 정상 갑상선 기능을 유지시키는 방법이 최선이다. 여기에는 갑상선호르몬 생성과 분비를 억제하는 갑상선 약제를 투여하는 방법과 방사성요오드 투여나 수술로서 갑상선 조직을 제거, 파괴하는 방법이 있다. 아시아와 유럽에서는 일차치료로 약제 사용이 70~80%인데 비하여 미국에서는 일차치료로 방사성요오드 치료가 50~70% 정도로 높다.

## 항갑상선제의 약리

항갑상선제의 주작용은 갑상선 내에서 요오드의 산화와 유기화 과정을 억제하는 것이다. 그러나 요오드의 세포내 운반이나 갑상선호르몬의 방출에는 영향을 미치지 않는다. PTU는 갑상선 외 작용으로 T4의 T3 전환을 억제한다. 항갑상선제가 면역 반응을 억제하는 효과가 있어 갑상선 기능항진 환자에게 약제를 투여하면 갑상선 자가항체의 역가가 감소함을 보인다. 그러나 어느 정도의 용량이 면역억제 효과를 보이는지, 그레이브스병의 자연경과에 어느 정도 영향을 주는지 알 수 없다.

현재 사용되는 약제로는 프로필티오유라실(PTU)와 메치마졸이 있다. PTU는 위장관에서 거의 완전히 흡수되며, 반감기는 1~2시간이다. 혈액 내 PTU의 약 80~90%가 혈장 단백질과 결합하므로 임신이나 수유 중에 투여하여도 안전하다. PTU의 작용지속 기간은 12~24 시간으로 혈장 반감기보다 길기 때문에 1일 1회 투여로도 충분한 효과를 낼 수 있다. 다만 치료 초기에는 일반적으로 6~8시간 간격으로 투여한다.

메치마졸의 혈장 반감기는 6~8시간이며 혈장 단백질과

결합하지 않고 PTU에 비해 더 지용성이므로 세포막 통과가 용이하여 태반도 잘 통과한다. 작용 효과는 24시간 지속되므로 1일 1회 투여로 효과가 있다. PTU보다 10배 강한 약효를 가진다.

### 약제의 선택

PTU와 메치마졸의 효과는 비슷하므로 선택은 치료자의 선호도에 좌우된다. PTU는 T4의 T3 전환을 억제하므로 혈청 T3 농도를 더 빨리 감소시키는 장점이 있어 중증 환자나 갑상선 중독증 환자에게 유리하다. 일부에서는 메치마졸이 더 효과가 있다는 보고도 있다. 임신 중에는 PTU를 사용한다. 항갑상선제를 사용하는 동안 수유를 중단할 필요는 없지만 PTU를 선택하는 것이 좋으며, 메치마졸을 사용하고 있었으면 1일 용량이 20 mg 이하이면 그냥 사용하여도 무방하다.

초기용량은 PTU는 1일 400~600 mg, 메치마졸은 30~40 mg을 사용한다. 증상을 빨리 호전시켜야 할 경우나 치료 시작 4~6주 후에도 임상상의 호전이 없을 때에는 용량을 증량할 수 있다. 대부분에서 치료 시작 후 6주가 되면 정상 갑상선기능에 도달한다. 다만 갑상선종이 크거나 치료 전 혈청 T3치가 높은 환자에서는 반응이 늦게 나타나기도 한다.

유지용량은 대체로 PTU는 1일 50~100 mg, 메치마졸은 5 mg 정도이다. 수년 전에 사용된 항갑상선제와 T4를 병용 투여하던 차단 및 보충요법은 그 효과면에서 항갑상선제 단독 투여보다 효과에 차이가 없어 표준치료로는 사용되지 않는다.

PTU와 메치마졸의 혈장 반감기로 보아서 하루에 2~3회 분복하는 것이 타당하지만 실제로 약제의 생물학적 반감기는 12~24시간 이상을 보이므로 꼭 분복할 필요는 없다. 다만 경험상 고용량이 필요한 치료 초기에는 분복을 하고 유지 용량 투여시에는 1일 1회 복용이 권장된다.

### 치료 기간

항갑상선제 치료는 일정기간을 정해놓고 치료하는 방법과 특징지표를 정해 놓고 이에 도달할 때까지 치료하는 방법이 있다. 일정 기간 치료하는 경우에는 6개월의 단기요법과 1~2년의 장기요법이 있는데 장기요법이 선호된다. 그리고 치료 기간이 길수록 관해율이 높아진다는 보고가 많아 1~2년을 투여하는 경우가 대부분이다. 특징지표를 정해 놓고 치료할 때에는 TSH가 정상화되고 TSH 수용체 항체가 소실되면 치료를 중단하는 방법인데

이 경우에 평균 치료기간은 약 1년으로서 2년의 장기 치료에 비하면 불필요한 치료를 피할 수 있는 장점이 있다. 그래서 이 두 가지 방법을 절충하여 1년 동안 항갑상선약제를 투여하여 TSH와 TSH 수용체 항체가 정상화되면 치료를 중단하고, 정상화되지 않으면 6개월~1년 정도 더 투여한 후에 방사성요오드 치료나 수술요법을 고려한다.

### 치료효과

항갑상선제는 분비에는 영향을 미치지 않으므로 이미 생산되어 저장된 호르몬의 양이 많은 환자에서는 그 효과가 늦게 나타난다. 증상의 호전은 2~3주이면 나타나고, 대개 6~8주 후에 갑상선 기능은 정상화된다. 갑상선 호르몬 측정은 매달 시행하다가 기능이 정상화되면 2~3개월 간격으로 시행한다. 유리 T4와 TSH를 측정하며, 억제되어 있던 뇌하수체의 TSH가 정상으로 돌아오는 데에는 6~8주가 필요하므로 혈청 T3, T4가 정상 혹은 그 이하로 감소되어도 혈청 TSH는 감소되어 있는 경우가 많다. 치료하면 갑상선종의 크기가 감소하고 이런 경우에 예후가 좋다. 치료 도중에 갑상선종이 더 커지면 약제의 과잉 투여에 의한 기능 감소가 생겼거나, 또는 불충분한 치료의 결과를 고려하여야 한다. T4와 TSH를 측정하여 기능감소이면 약제를 감량하고, 기능저하증의 증상이 심하면 갑상선 호르몬을 겸용 투여한다.

### 예후와 관련 인자

항갑상선제의 내성은 보고되지 않으므로 치료에 반응이 없는 경우에는 용량이 불충분하거나 환자가 제대로 복용하지 않은 경우가 많다. 치료 후 40~50%의 환자는 영구적 관해를 보이지만 50% 정도에서는 1~2년 정도의 관해를 보이다 재발하게 되는데, 치료 후 재발은 1년 이내에 나타나며 5년 이후에 재발하는 경우는 극히 드물다.

일반적으로 갑상선종이 없거나 작은 경우, 치료 도중 갑상선종이 줄어드는 경우, 처음 발병한 경우, 임상 소견이 경증인 경우에 관해율이 높다. 치료 전의 검사 소견은 예후와 무관하다. TSH 수용체 항체의 소실 여부가 예후를 판정하는데 도움을 주지만 항체가 소실되어도 관해율은 60~70% 정도에 불과하고, 치료 종료시까지 항체가 존재하여도 재발율은 60%에서 90%까지 광범위하다.

### 부작용

대개 치료 초기에 과량을 투여할 때 발생하며 두드러

기, 피부발진, 가려움증이 흔한 증상이다. 약을 중단하거나 항히스타민을 사용하면 쉽게 조절된다. 일과성 백혈구감소증(transient leukocytopenia)이 보이기도 하는데 과립구와 림프구의 비율이 정상으로 유지된다. 이 경우는 무과립증으로 이행되지 않으므로 투약을 중단하거나 특별한 치료는 필요 없다. 무과립증이 드물게 보이는데 치료 시작 2개월 이내에 보이고 용량이 많을수록, 연령이 높을수록 잘 나타난다. 갑자기 고열, 인후통, 전신 독성 증상이 보이는데 약제를 중단하고 적절한 치료를 하면 수 일 내지 수 주에 걸쳐서 회복이 된다. 간기능 장애로 AST, ALT의 상승이 보이는 수가 있으며 간염 증세가 나타나기도 한다.

### 방사성요오드 치료

간편하고 효과가 좋은 반면에 갑상선 기능저하증의 우려가 있다. 투여에 특별한 적응증은 없고 임신과 수유중인 여자를 제외하고는 누구나 치료의 적응증이 된다. 그러나 현재 알려진 일반적인 적응증으로는 30세 이후의 연령이고, 항갑상선제로 치료한 후 재발된 경우, 2년 이상의 항갑상선제 치료에도 관해가 어려운 환자에서 선호되고 있다. 고령의 환자에서는 항갑상선제보다 방사성 요오드 치료가 권유되고 있다. 치료 후에 발생하는 갑상선 기능항진증에 대하여는 의사도 약간의 거부감을 가지는 것이 사실이지만 항갑상선제보다 경제적이며 환자가 겪는 불편도 적으므로 환자를 잘 이해시켜서 방사성 요오드 치료를 하는 것이 유리한 경우가 많다.

### 일상생활에 대한 주의

환자는 일상생활의 사소한 일에 궁금증을 가지는데 실제로 갑상선 기능항진증 환자에서 특별히 주의를 하여야 하는 점은 거의 없다. 체중 증가, 식욕 증진, 위장장애 등과 같은 증세는 항갑상선제의 복용으로 인한 것보다는 치료 후 2~3개월이 지나서 발병 전의 정상상태로 되기 때문에 느끼는 것이다. 또한 김이나 미역의 섭취에 대하여는 특별히 신경쓸 것이 없다.

### 전문 의 진료

일차진료를 담당하는 의사가 충분히 치료할 수 있지만 대개는 항갑상선제로 치료하는 경우에 한정된다. 방사성요오드 치료가 필요하거나 수술이 필요하다면 이런 시설이 갖추어진 기관으로 의뢰하는 것은 당연하다. 그

러나 일단 12개월 이상 충분히 항갑상선제로 치료받은 후 재발하는 경우, 약제의 중대한 부작용이 보이는 사례, 심장질환이 동반되었거나 임신중인 경우는 전문가에게 의뢰하여 상호 협력하는 것이 좋을 것으로 생각된다.

### 그레이브스 안구병증

안구병증은 그 치료가 어렵고 어느 환자가 안구병증으로 발전하는지 알기도 어렵다. 또한 안구병증의 진행이 증세의 호전과 악화의 경로를 반복하므로 경한 경우에도 어느 정도의 활성도를 가지는지 예측이 어렵다. 그러나 활성도의 여부에 따라 그 치료방법이 달라지므로 세심한 관찰이 필요하다. 일반적인 치료는 갑상선 기능을 정상화하도록 노력하고 금연, 인공눈물, 안경 등의 보조요법을 시행한다. 경한 안구병증에는 보조치료만 시행하면서 기다려보는 것이 좋다. 중등도로 진행하면 그 활성도에 따라 면역억제요법과 수술이 필요하게 된다.

### REFERENCES

- 1) Feldt-Rasmussen U, Glinoe D, Orgiazzi J. *Reassessment of antithyroid drug therapy of Graves' disease. Annu Rev Med 44:323-334, 1994*
- 2) Gittoes NJ, Franklyn JA. *Hyperthyroidism. Current treatment guidelines. Drugs. 55:543-553, 1998*
- 3) Torring O, Tallstedt L, Wallin G, Lundell G, Ljunggren JG, Taube A, Saaf M, Hamberger B. *Graves' hyperthyroidism: treatment with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine--a prospective, randomized study. Thyroid Study Group. J Clin Endocrinol Metab. 81:2986-2993, 1996*
- 4) Solomon B, Glinoe D, Lagasse R, Wartofsky L. *Current trends in the management of Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab. 70:1518-1524, 1990*
- 5) Wiersinga WM, Bartalena L. *Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy. Thyroid. 12: 855-860, 2002*

### 게재 목록

- 2003년 6월 : 소화불량증의 치료
- 2003년 7월 : 급성 약물중독의 일반적 치료
- 2003년 8월 : 통증성 당뇨병성 신경병증의 관리

### 게재예정목록

- 2003년 10월 : 대사증후군
- 2003년 11월 : 퇴행성 관절염